

最も fit することが認められる。

放射線が、白血病化の標的細胞と見なされる造血幹細胞にどのような障害を与えて、genetic instability を誘発し、ついには白血病のクローンを生ぜしめるかは、放射線誘発がんの発生メカニズムを解明する上できわめて重要である。最も最近の 1998-1999 の期間の世界の研究は、この genetic instability の研究へ向かっていることが明らかである。

参考文献

(1) 原爆被爆（核兵器爆発実験・製造）に関連する被曝に関するもの

1. Radivoyevitch T, Hoel DG: Modeling the low-LET dose-response of BCR-ABL formation: predicting stem cell numbers from A-Bomb data. *Math Biosci* 162(1-2):85-101, 1999

原爆被爆者の CML に関するデータベースを用いて、CML 誘発の特異的遺伝子変異である BCR-ABL の発生する造血幹細胞の数論学的モデルを設定して、変異を生じる母集団となる幹細胞の総数を推定している。

2. Nakanishi M, Tanaka K, Shintani T, Takahashi T, Kamada N: Chromosomal instability in acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome patients among atomic bomb survivors. *J Rad Res* 40(2):159-167, 1999

広島原爆被爆者の AML と MDS 例の骨髓細胞（白血病細胞）を分染法と FISH 法によって分析し、1Gy 以上の被爆者では monosomy 7 などの染色体異常の頻度が、1Gy 以下の群に比し高いことを明らかにしている。chromosomal instability の重要性を指摘したものである。

3. Little MP, Weiss HA, Boice JD Jr, Darby SC, Day NE, Muirhead CR:

Risks of leukemia in Japanese atomic bomb survivors, in women treated for cervical cancer, and in patients treated for ankylosing spondylitis. *Radiat Res* 152(3): 280-292, 1999

放射線誘発白血病の dose-response relationship を三つの事例の総数 383 例を解析することによって、潜伏期間、被爆時年齢、リスク上昇・下降のパターンを明らかにしている。

4. Doll R: Effects of small doses of ionising radiation. *J Radiol Prot* 18(3): 163-174, 1998

0.2Sv (200mSv) 以下の低線量の白血病等の誘発についての総説であり、原爆被爆者の low LET による mutation-doubling dose を約 2Sv として種々の事例を考察。最近の原爆被爆者の低線量でのがんリスク上昇に言及している。

(2) 原子力発電所等の爆発、汚染による被曝に関するもの

5. Lord BI: Transgenerational susceptibility to leukaemia induction resulting from preconception paternal irradiation. *Int J Radiat Biol* 75(7):801-810, 1999

英国 Sellafield の原子力発電所周辺地域における小児白血病のクラスターが指摘されて 10 年以上になるが、その原因は確定していない。Pre-

conception paternal radiation(PPI)によって、生後の leukemogen に対する感受性が高まるという説もあるが、確認されていない。代わって、原発建設に伴って急激な人口増加によって、population mix が進み、何らかの感染症が伝搬した可能性が指摘されている。

6. Lord BI, Hoyes KP: Haemopoietic damage and induction of leukemia in offspring due to preconception paternal irradiation from incorporated plutonium-239. *Radiat Res* 152(6 suppl):S34-37, 1999

Preconception paternal irradiation(PPI)が原発周辺の白血病クラスター発生に関係する説がこれまで報告されているが、証明されていない。この実験ではマウスに Pu (239) を投与後に交尾、妊娠させ、生まれてきた仔マウスを2群に分け、放射線照射群と methylnitrosourea 群を作り、生じてくる腫瘍性疾患の頻度を解析した。結果としては、PPI が生後の発癌物質または放射線に対する感受性を高めることが確認された。PPI による spermatogenic stem cell の障害が関連することが示唆された。

7. Lopez-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Ruiz M, Gandarillas A: Leukemia, lymphomas and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(10): 925-934, 1999

スペイン国内7カ所の原発と5カ所の核関連施設の30 km以内に近接する447町の住民における、白血病(610例)、悪性リンパ腫(198例)、多発性骨髄腫(122例)について、50-100 k

m離れた町の住民のそれを比較検討した。どの原発の近接町でも白血病の発生確率の上昇は見られなかった。ウラニウム処理施設の3カ所の近接地で、わずかなリスク上昇が見られた。今後被曝線量の推定を行わなければならない。

8. Bithell JF, Draper GJ: Uranium-235 and childhood leukaemia around Greenham Common airfield. *J Radiat Prot* 19(3): 253-259, 1999

1958年に米空軍基地から漏れた濃縮ウラニウムによる汚染の白血病発生率に対する影響を、これまでに調査された汚染域とその程度との関連で再解析したが、関連を見いだすことができなかった。

9. Steiner M, Burkart W, Grosche B, Kaletsch U, Michaelis J: Trends in infant leukaemia in West Germany in relation to in utero exposure to Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 37(2): 87-93, 1998

ギリシャから関連を示唆する報告があったことからドイツの場合はどうか検討した。小児癌登録のデータによれば、Chernobyl事故後白血病の発生率の上昇がわずかに見られたが、汚染地域の分布とは全く関連を見いだせなかった。Chernobylの事故によってドイツ国内において妊娠中の被曝が白血病の発生率を上昇させた可能性はないようだ。

10. Zitzelsberger H, Hessel H, Salasidis K, Mittelmüller H, Bauchinnger M: Molecular genetic characterization of the Philadelphia chromosome detected in reactor personnel highly exposed to radiation from the Chernobyl accident. *Cancer Genet Cytogenet*

104(2): 86-93, 1998

Chernobyl 原発で作業中被曝した要員4名(1.1-5.8 Gy 推定線量)において、Ph 染色体の構成異常に近似する del(22q)の異常を示すクローン性染色体異常が、PHA 刺激法によって末梢白血球において発見された。BCR と del(22q)の転座がRFLP法で確認され、BCR-ABL 特異的プローブでFISHを行い、白血球の5.2-9%に融合遺伝子が見られた。BCR の切断部位は、Major と Minor の 2 種類が認めれた。t(9;22)(q24;q11)をもつ CML 特有の血液学所見は見られていない。

現時点ではこれらの原発従業員の染色体異常の意味は不明である。

11. Ivanof EP, Tolochko GV, Shuvaeva LP, Ivanov VE, Iaroshevich RF, Becker S, Nekolla E, Kellerer AM: Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 37(1):53-55, 1998

Chernobyl 事故後、乳児白血病(in-utero exposure による)が増えたことがギリシャから報告されたが、最も汚染がひどかった Belarus での検討では、その傾向はみられるが、きわめてわずかなものである。

(3) 医療用放射線による被曝に関するもの

12. Kossman SE, Weiss MA: Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 88(3): 620-624, 2000

beta-emitting 核種であり、Ca に性質が近い Sr(89)による前立腺癌の骨転移の治療の結果誘発された急性骨髄

性白血病の2例の報告。治療終了後、17ヶ月、26ヶ月後に発生した。Sr による二次性白血病の初めての報告である。

13. Waller CF, Fetscher S, Lange W: Secondary chronic myelogenous leukemia after chemotherapy followed by adjuvant radiotherapy for small cell-lung cancer. *Leuk Res* 23(10):961-964, 1999

抗癌剤の大量投与と末梢血幹細胞移植を併用した患者にさらに放射線照射療法を行って28ヶ月後にCMLを発症した。用いた末梢血幹細胞サンプルではPCR法でBCR-ABL 遺伝子変異は検出できなかった。CML は治療関連白血病として発生しうることを示している。

14. Kido C, Sasaki F, Hirota Y, Kiyosawa K, Hayashi S, Mori T, Sobue T: Cancer mortality of thorotrast patients in Japan: the second series updated 1998. *Radiat Res* 152(6Suppl):81-83, 1999

150例の解析。50,860名の兵士を1979-1998の期間、追跡した。年齢補正後の対照群との比較で、約3倍の死亡率が認められ、肝癌、肝硬変、白血病の発生頻度の比率は35.0, 7.5, 18.2であった。

15. van Kaick G, Dalheimer A, Hornik S, Kaul A, Liebermann D, Luhrs H, Spiethoff A, Wegener K, Wesch H: The German Thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 152(6Suppl): S64-71, 1999

2326例のThorotrast群と1890名の対象群を比較した。肝癌 454/3, 胆道癌 42/7, 骨髄性白血病 40/7,

MD S 30/4, 形質細胞腫 10/2, 非ホジキンリンパ腫 15/5, 骨肉腫 4/1, mesothelioma 9/0 の比率が得られた。白血病の発生確率のリスクは $7/10^4$ person Sv であった。radiation weighting factor は 20 とした。原爆被爆者の Life Span Study のリスクと比べれば、1log 低い。

16. Aguiar RC: Therapy-related chronic myeloid leukemia: an epidemiological, clinical and pathogenetic appraisal. *Leuk Lymphoma* 29(1-2): 17-26, 1998

Therapy-related CML に関する報告はきわめて少ない。32 例の解析を行った。臨床的には *de novo* 例と何ら差がない。二次性の急性白血病の場合はデータも多いが、CML は少なく今後十分な検討が必要。

(4) 動物実験等、基礎的研究に関するもの

17. Clearly HJ, Wright E, Plumb M: Specificity of loss of heterozygosity in radiation-induced mouse myeloid and lymphoid leukaemias. *Int J Radiat Biol* 75(10): 1223-1230, 1999

放射線誘発性のマウスの白血病で特定の染色体において loss of heterozygosity (LOH) が見られるかを検討した。骨髄性の場合、第 2 番染色体の、リンパ系腫瘍の場合、11 番と 14 番の LOH が見られた。とくに骨髄性の 2 番の LOH は 38-76% の高率であり、白血病誘発に関連する所見と見なさう。

18. Rithidech K, Dunn JJ, Bond VO, Gordon CR, Cronkite EP: Characterization of genetic instability in radia-

tion- and benzene-induced murine leukemia. *Mutat Res* 428(1-2):33-39, 1999

CBA/CA マウスの放射線誘発急性白血病において del(2)(D-E) の頻度が高いことを見いだした。genetic instability のよいモデルとなる可能性がある。

(5) その他

19. UK Childhood Cancer Study Investigators: Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer. *Lancet* 354(9194):1925-1931, 1999

electromagnetic field (EMF) と小児白血病、中枢神経腫瘍およびその他の癌の発生率の関連を調査したが、negative data に終わった。7629 例の EMF 群とコントロール 3838 例から 2226 の matched pair を得て、解析を行った。EMT 群は 0.2 microT 以上、対照群は 0-1 microT の exposure を受けている。ALL の odd ratio は 0.92, 中枢神経腫瘍は 0.97 であった。

原爆被爆者における循環器疾患に関する研究

研究協力者 児 玉 和 紀（広島大学医学部保健学科教授）

研究要旨

原爆放射線被曝と関連して原爆被爆者に循環器疾患が過剰に発生しているか否かについて、1992年以降に発表された文献を検索し、最近の知見の取りまとめをおこなった。放射線影響研究所（放影研）寿命調査集団における『がん以外の疾患』死亡率の報告では、被曝者に『がん以外の疾患』死亡率の有意な増加が認められた。ただ、増加の程度は1Sv被曝につき10%程度で、脳卒中死亡の過剰相対危険度は1Sv被曝あたり0.09、心臓病死亡の過剰相対危険度は1Sv被曝あたり0.14であった。線量・効果曲線に閾値があるか否かについては確定できなかったが、0.5Sv未満の被曝ではリスクの増加はみられなかった。循環器疾患発生率に関しては放影研の成人健康調査における報告があり、被曝線量の増加に伴う心筋梗塞発生率の増加が認められている。ただし増加の程度は軽微で、1Gy被曝の心筋梗塞発生相対危険度は1.17であった。またこの増加は、被曝時年齢40歳未満に特に有意であった。大動脈脈波伝達速度（PWV）に関する報告では、被曝との関連に関しては結果がまちまちであった。循環器疾患リスクファクターに関しては、被曝者で血清総コレステロール値が高い傾向が認められており、また被曝者でT細胞系免疫能の低下が見られている。現時点では、放射線被曝と循環器疾患の関係については、疫学的に関連は認められるもの、放射線が動脈硬化を引き起こすメカニズムについては定かではなく、今後更なる研究が必要と考えられる。

A. はじめに

脳卒中および心臓病はわが国の死因の2位と3位を占める重要な疾患である。諸外国でも、先進国においては常に死因の1、2位に位置し、発展途上国においても近年増加傾向にある。従って、循環器疾患と放射線被曝との関係は古くから注目を集めてきている。実際に、大量の放射線照射により動物に動脈硬化性疾患が引き起こされることや、放射線治療

後に心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈疾患などが引き起こされることは古くから証明されてきている。しかしながら、比較的低線量の被曝における放射線の催動脈硬化性については未だ一定の見解は定まっていない。そこで、原爆被爆者における諸種健康調査結果の現状を把握し、今後の研究の方向性を探る目的で本研究を実施した。

B. 研究方法

原爆被爆者における循環器疾患についての諸報告の総括は既に1992年に発表されているので、本研究では1992年以降に報告された文献をレビューし、新発見のまとめを試みた。

(倫理面への配慮)

今回の研究は文献レビューであり、患者や人間集団を対象にしている。従って倫理的には何ら問題はないと考えられる。

C. 研究結果

文献検索の結果、原爆被爆者における循環器疾患に関する論文が11編見出された。その内訳は、循環器疾患死亡率に関するもの2編、発生率に関するもの2編、脈波検査に関するもの4編、心電図所見に関するもの1編、リスクファクターに関するもの1編、免疫機能に関するもの1編である。以下報告の内容を順次述べる。

1) 循環器疾患死亡率に関する報告

1992年Shimizuらは放射線影響研究所(放影研)寿命調査集団における『がん以外の疾患』の死亡率の1950年から1985年の35年間の調査結果を報告している。それによると、DS86で2～3 Gy以上被曝した群で、『がん以外の疾患』による死亡率が有意に増加しており、線量・効果曲線に1.4 Gyに閾値のある可能性が示唆された。この『がん以外の疾患』死亡率の増加は1965年以降にみられ、被曝時年齢40歳未満のものに多い傾向にあった。具体的な疾患カテゴリーとしては、循環器疾患死亡率と消化器疾患死亡率が2 Gy以上被曝群で増加していた。しかしなが

ら、相対危険度は大きくなく、循環器疾患では2 Gy被曝で1.05であった。診断が死亡診断書に基づいているため、がんが紛れ込んでいる可能性も否定できず、Shimizuらは解析結果が直ちに被曝者での循環器疾患の真の増加につながるとは限らないとしている。

1999年に同じくShimizuらは放影研寿命調査集団における『がん以外の疾患』の死亡率の1950年から1990年の40年間の調査結果を報告している。この報告でも、被曝者における『がん以外の疾患』死亡率の有意な増加を再確認している。死亡率の増加が見られた疾患は循環器疾患、消化器疾患、呼吸器疾患である。増加の程度は1 Sv被曝につき10%程度であった。ちなみに、脳卒中の過剰相対危険度は1 Sv被曝あたり0.09で、心臓病の過剰相対危険度は1 Sv被曝あたり0.14であった。線量・効果曲線に閾値があるか否かについては確定できなかったが、0.5 Sv未満の被曝ではリスクの増加はみられなかった。この『がん以外の疾患』の増加が見かけ上のものか否かについて検討したが、診断の誤り、放射線被曝以外の因子の交絡、選択によるバイアスのいずれも増加を説明するにはいたらないと考えられた。

2) 循環器疾患発生率に関する報告

循環器疾患発生率に関しては放影研の成人健康調査における心筋梗塞についての報告がある。Wongらは1993年に、成人健康調査での1958年から1986年の28年間の『がん以外の疾患』発生率について報告しているが、その中で心筋梗塞発生率が1968年から1986年の期間で被

曝時年齢40歳未満のものに増加していることを認めた。ただし、この増加は寿命調査での死亡率の報告と同様に、DS86で2Gy以上の高線量被曝群においてのみ有意であった。一方、Kodamaらは心筋梗塞の診断基準を統一して、原爆放射線と心筋梗塞発生率との関連を検討しているが、それによると1958年から1990年までの期間に発生した心筋梗塞では、被曝線量の増加に伴う発生率の増加が認められた。ただし増加の程度は軽微で、1Gy被曝の相対危険度は1.17であった。またこの増加は、被曝時年齢40歳未満に特に有意で、これは男女・広島長崎に共通して観察された。この増加が見かけ上のものか否かを検討するため、被曝線量以外に年齢、性、血圧、血清総コレステロールなどを説明変数として多変量解析もおこなったが、被曝線量は心筋梗塞発生と有意な関連を示した。

3) 脈波検査に関する報告

1994年に真田らは広島原爆障害対策協議会健康管理増進センターの受診者において、動脈硬化の程度を反映するとされている大動脈脈波速度(Pulse Wave Velocity:PWV)を測定し、2.0 Km以内直接被曝、2.1 Km以上直接被曝、入市といった被曝状況別に検討した。その結果、PWVの平均値ならびにPWV高値例の頻度に被曝状況による差は認めなかった。1996年に井上らは、同じく同センター受診者のPWV測定値についてABS93D推定被曝線量を用いて放射線被曝との関連を検討している。結果は真田らの報告と同様で、PWV値と被曝線量とは有意な関連を認めなかった。一方、1996年に上田

は、放影研成人健康調査受診者においてPWVを測定し、PWV異常者の頻度をDS86被曝線量別に検討した。その結果、PWV異常の頻度に有意な線量・効果関係を認めた。DS86線量の他に、性、年齢、収縮期血圧、BMI、血清総コレステロール、喫煙などを説明変数として多変量解析をおこなったが、線量は有意な因子として残り、PWV異常に関与している可能性が示された。

1998年には井上らが、PWVと同様に動脈硬化の程度を反映するとされる指尖加速度脈波検査に関する報告をおこなっている。広島原爆障害対策協議会健康管理増進センターの受診者において、指尖加速度脈波を測定し、被曝状況別に検討した。被曝状況、性、年齢、収縮期血圧、血清脂質などを説明変数として多変量解析をおこなったが、指尖加速度脈波に被曝の影響は認めなかった。

4) 心電図所見に関する報告

1996年に井上らは広島原爆障害対策協議会健康管理増進センターの受診者において、心電図異常と被曝状況との関係を検討し報告している。その結果、虚血性心電図異常の出現頻度と被曝状況とは関連は認めなかった。

5) リスクファクターに関する報告

1999年にWongらは放影研成人健康調査受診者における1958年から1986年までの血清総コレステロールの変動状況を成長曲線法(Growth Curve Method)を用いて検討し、DS86線量との関係に検討を加えた。その結果、被曝群の総コレステロールの平均成長曲線は非被曝群と比較してみると、女性では検査時70歳

未満の全年齢で被曝群が高く、男性では1935-1945年の出生コホートのみ、被曝群で高い傾向が認められた。なぜ被曝群で総コレステロールが高くなるのか、この検討では不明であったが、女性にこの傾向が著明なことにより、被曝と閉経との関係の更なる検討などが必要と考えられた。

6) 免疫機能に関する報告

1999年にKusunokiらは放影研成人健康調査受診者においてT細胞系免疫機能の検討をおこない報告している。それによると、CD4 T細胞の割合は被曝線量が増すとともに低下する傾向にあり、また心筋梗塞患者ではCD4 T細胞の割合が低下している傾向にあった。以上の結果よりKusunokiらは、放射線被曝によりT細胞系免疫機能に異常をきたし、これが被曝者における心筋梗塞過剰発生につながった可能性が示唆されたと結論づけている。

D. 考察

脳卒中、心筋梗塞、末梢動脈疾患といった循環器疾患と放射線被曝との関係は古くから注目を集めてきている。これまでに、大量の放射線照射により動物に動脈硬化性疾患が引き起こされることが、悪性疾患などの放射線治療後に心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈疾患などが引き起こされることが証明されてきている。しかしながら、原爆放射線被曝といった動物実験や放射線治療と比べて比較的低線量の被曝における放射線の催動脈硬化性については未だ見解は定まっていない。そこで今回、原爆放射線被曝と

関連して原爆被曝者に循環器疾患が過剰に発生しているか否かについて、1992年以降に発表された文献を検索し、今後の研究の方向性を探る目的で最近の知見の取りまとめをおこなった。

放射線影響研究所（放影研）寿命調査集団における『がん以外の疾患』死亡率の報告では、被曝者に『がん以外の疾患』死亡率の有意な増加が認められた。ただ、増加の程度は1Sv被曝につき10%程度で、脳卒中死亡の過剰相対危険度は1Sv被曝あたり0.09、心臓病死亡の過剰相対危険度は1Sv被曝あたり0.14であった。がん死亡の過剰相対危険度が1Sv被曝あたり0.6であるのと比較して、放射線被曝の循環器疾患死亡への影響は小さいと考えられる。線量・効果曲線に閾値があるか否かについては確定できていないが、0.5Sv 未満の被曝ではリスクの増加はみられていない。一方、循環器疾患発生率に関しては放影研の成人健康調査における報告があり、被曝線量の増加に伴う心筋梗塞発生率の増加が認められている。ただし死亡率の結果と同じく増加の程度は軽微で、1Gy被曝の心筋梗塞発生相対危険度は1.17であった。ちなみにがんの場合それは0.63であり、放射線被曝の循環器疾患死亡への影響はがんと比較して小さいと考えられる。この増加が被曝時年齢40歳未満に特に有意であったことは、若くして被曝するほど影響が大きいといった放射線影響に一般に見られる所見と一致している。大動脈脈波伝達速度PWV)に関する報告では、被曝との関連に関しては結果がまちまちであり、今後の更なる検討を要す。循環器

疾患リスクファクターに関しては、被曝者で血清総コレステロール値が高い傾向が認められた。被曝者に血清コレステロールがどのようなメカニズムで上昇するのか不明であるが、血清コレステロールが動脈硬化のリスクファクターであることは多くの研究で既に証明されており、被曝者の循環器疾患過剰発生に血清コレステロールが関与している可能性は否定できない。心筋梗塞の発症と免疫異常の関係は最近注目されているが、原爆被曝者でT細胞系免疫能の低下が報告されている。この知見も被曝者の循環器疾患過剰発生のメカニズムを考える上で重要と思われる。ただし、放射線被曝と循環器疾患の関係については、疫学的に関連は認められるもの、放射線の催動脈硬化性については未だ一定の見解は無く、今後更なる研究が必要と考えられる。

E. 結論

原爆放射線被曝と関連して原爆被曝者に循環器疾患が過剰に発生しているか否かについて、1992年以降に発表された文献を検索し、最近の知見の取りまとめをおこなった。放射線影響研究所（放影研）寿命調査集団における『がん以外の疾患』死亡率の報告では、被曝者に『がん以外の疾患』死亡率の有意な増加が認められた。ただ、増加の程度は1Sv被曝につき10%程度で、脳卒中死亡の過剰相対危険度は1Sv被曝あたり0.09、心臓病死亡の過剰相対危険度は1Sv被曝あたり0.14であった。線量・効果曲線に閾値があるか否かについては確定できなかった。

たが、0.5Sv未満の被曝ではリスクの増加はみられなかった。循環器疾患発生率に関しては放影研の成人健康調査における報告があり、被曝線量の増加に伴う心筋梗塞発生率の増加が認められている。ただし増加の程度は軽微で、1Gy被曝の心筋梗塞発生相対危険度は1.17であった。またこの増加は、被曝時年齢40歳未満に特に有意であった。大動脈脈波伝達速度PWV)に関する報告では、被曝との関連に関しては結果がまちまちであった。循環器疾患リスクファクターに関しては、被曝者で血清総コレステロール値が高い傾向が認められており、また被曝者でT細胞系免疫能の低下が見られている。放射線被曝と循環器疾患の関係については、疫学的に関連は認められるもの、現時点では放射線が動脈硬化を引き起こすメカニズムは不明で、今後更なる研究が必要と考えられた。

H. 参考文献

1. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ et al: Studies of the Mortality of A-Bomb Survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 3. Non-cancer Mortality Based on the Revised Doses (DS86). Radiat Res 1992;130:249-266.
2. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL et al: Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 12, Part II. Noncancer Mortality: 1950-1990. Radiat Res 1999;152:374-389.
3. Wong FL, Yamada M, Sasaki H et al:

- Noncancer Disease Incidence in the Atomic Bomb Survivors:1958-1986. Radiat Res 1993;135:418-430.
4. Kodama K, Fujiwara S, Yamada M et al: Profiles of non-cancer diseases in atomic bomb survivors. Wld hlth statist quart 1996;49:7-16.
 5. 真田祐子, 末井泉, 小松原菜緒佳ほか: 原爆被曝と動脈硬化との関連についての検討. 広島医学 1994;47:487-490.
 6. 井上典子, 田中学, 原田寿子ほか: 原爆被爆者における動脈硬化に関する検討 (第4報). 長崎医学会雑誌 1996;71:205-208.
 7. 上田浩徳: 原爆被爆者における動脈硬化症—大動脈脈波伝達速度の測定による放射線被曝と動脈硬化の有病率との関係—. 広島医学 1996;49:107-108.
 8. 井上典子, 片岡雅明, 平田久美子ほか: 原爆被爆者における動脈硬化に関する検討 (第5報). 長崎医学会雑誌 1998: 73:240-243.
 9. 井上典子, 田中学, 原田寿子ほか: 被爆者の循環器検診—心電図を中心に (第2報) —. 広島医学 1996;49:391-395.
 10. Wong FL, Yamada M, Sasaki H et al: Effects of Radiation on the Longitudinal Trends of Total Serum Cholesterol Levels in the Atomic Bomb Survivors. Radiat Res 1999;151:736-746.
 11. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Yamaoka M et al: Decreased Proportion of CD4 T Cells in the Blood of Atomic Bomb Survivors with Myocardial Infarction. Radiat Res 1999;152:539-543.

原爆被爆者における肝障害

分担研究者 藤原 佐枝子（放射線影響研究所臨床研究部副部長）

研究要約

広島、長崎の放射線影響研究所（放影研）で行われている固定集団の追跡調査から、原爆放射線被曝線量が高いほど、肝がん、肝硬変、慢性肝疾患の発生率が増加することが認められた。わが国においては、慢性肝炎、肝硬変、肝がんの発生に肝炎ウイルスの関与が大きいことが知られている。放影研で行われたB型肝炎ウイルス（HBV）の調査では、HBs抗体陽性率と放射線被曝線量との関係は認められていないが、HBs抗原陽性率は線量が高いほど高かった。C型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性率は、放射線被曝との関係は認められなかった。しかし、HCV抗体陽性者における慢性肝炎有病率は線量が高いほど高率で、陰性者における慢性肝炎有病率と線量との関係に比べて傾きが約20倍急峻であったが、この傾きの差は統計学的には有意ではなかった。

結論として、原爆被爆者において線量が高いほど慢性肝炎、肝硬変、肝がんの発生率が高いことに、HBV感染が一部関与しているかもしれない。しかし、HCV抗体陽性率と被曝とは関係がなかった。HCV抗体陽性者において被曝によって慢性肝炎に進行しやすい可能性は示唆されたが、統計学的には有意な関係があるという証拠はなかった。

1. 緒言

放射線被曝による慢性の肝疾患あるいは肝がん発生について、アルファ線を放出する血管造影剤トリオラストによる発がん作用がよく知られている。トリオラストは悪性腫瘍だけでなく、投与20-40年後に肝硬変や肝線維症などのがん以外の肝障害の発生も増加させることが報告されている。

原爆被爆者における肝機能障害、肝硬変、肝がんとの関係については、1960年代から報告がある。原爆傷害

調査委員会(ABCC)-放射線影響研究所（放影研）では、広島、長崎の原爆被爆者を対象にした長期追跡固定集団（寿命調査集団）について疾患の死亡率、発生率調査が行われている。1950年から1985年までの寿命調査集団の結果では、放射線被曝線量が高いほど、肝がん、肝硬変による死亡率が高いことが認められた。^{1,2)} この傾向は、とくに、若年被爆者に比較的最近見られるようになった。

ここでは、1990年以降の慢性肝疾患および肝がんについての報告をま

とめる。

2. 肝がん

がん発生率と放射線被曝との関係については、1992年に、Thompsonら³⁾が腫瘍登録を用いて、1958年から1987年における寿命調査拡大集団における部位別がん発生率を求めている。この期間内に、寿命調査拡大集団対象者79,972人中、585人が肝臓がん（肝内胆管がんを含む）と診断された。肝がんの1Sv当たりの過剰相対リスク（Excess Relative Risk, ERR1sv）は0.49、1Sv当たりの10,000人年の過剰絶対リスク（EAR per 10⁴ person-year Sv）は1.64(95%信頼区間（CI）0.54 - 2.91)、寄与リスク（Attributable Risk, AR）は11%(95%CI 3.62 - 19.40%)であった。Pierceら⁴⁾は、追跡期間をさらに延ばして、1950年から1990年までの死亡診断書に基づいて解析を行った。肝臓がんの死亡率は1Gyあたりの過剰相対リスクは0.23、10,000人年Gy当たりの過剰リスクは

0.12、寄与リスクは6.2%であった。Pierceら⁴⁾の報告は肝がん死亡の診断は、死亡診断に基づいたものであり、原死因が原発性肝臓がん、または原発性か二次かの区別がされていない肝臓がんとコードされたものの両方を含んでいる。Thompsonら³⁾の報告は、腫瘍登録の診断を使っているが、肝がんの診断の33%は死亡診断書のみに基づいているため診断の信頼性が高いとは言えない。そこで、肝がんの診断の正確性を高めるために、1958-87年に診断された肝臓新生物あるいはその疑いのある症例について病理学者によって病理学的検討がなされ、原発性肝がんの診断基準に合致した症例について、放射線に起因するリスクの再解析が行われた⁵⁾。それによると、原爆放射線線量と原発性肝がんの過剰相対リスクとの関係は線形であり（図1）、肝臓器線量1Sv当たり0.81（95%CI 0.32-1.43）で、Thompsonら、Pierceらの報告に比べて高い過剰相対リスクを示した。

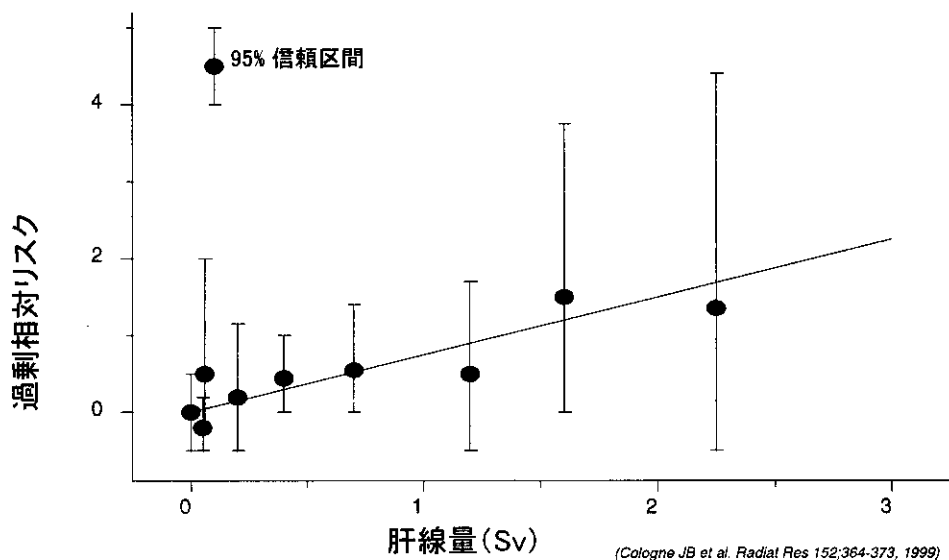


図1. 原発性肝がんの過剰相対リスク(1958-87、寿命調査)

この調査では、胆管がんおよび血管肉腫の症例は少なく、これらのがんは放射線の全身被曝と有意な関連はないことを示唆していた。放射線関連過剰症例のほとんどは男性であった。被爆時年齢が20歳代初めの人の過剰リスクが最も高く、被爆時年齢10歳未満および45歳以上の人では過剰リスクは認められなかった。

原爆被爆者に発生する肝細胞がんの線量に依存した増加に電離放射線が果たす機序は不明である。Iwamotoら⁶⁾は、さまざまな線量域の放射線に被曝した120人の被爆者の肝細胞がん組織におけるp53遺伝子を解析した。p53遺伝子点突然変異を有する肝細胞がんの割合は有意な線量・反応関係を示した。被爆者に増加している肝細胞がん発症の原因の1つとしてp53遺伝子点突然変異である可能性が示された。

3. 慢性肝疾患

寿命調査集団において、1950年から1986年の追跡期間に肝がんだけでなく、肝硬変による死亡率が高いことが報告された²⁾。同じ集団について追跡期間を延長して1950年から1990年までの解析においても、同様な結果が得られた⁷⁾。肝硬変による死亡の過剰相対リスクは1Svあたり0.18 (90%CI 0.00-0.40)であった。

成人健康調査集団(Adult Health Study, AHS)は、寿命調査集団のサブグループで、広島、長崎に住む約2万人について、1958年から2年に1回の健診を行い追跡調査している。成人健康調査集団において、1958年から1985年までに診断された肝硬変、慢性肝疾患の発生率を求めると、放射線被曝線量と有意の線量反応関係を示した。肝硬変、慢性肝疾患の相対リスクは1Gyあたり1.14であった(図2)⁸⁾。

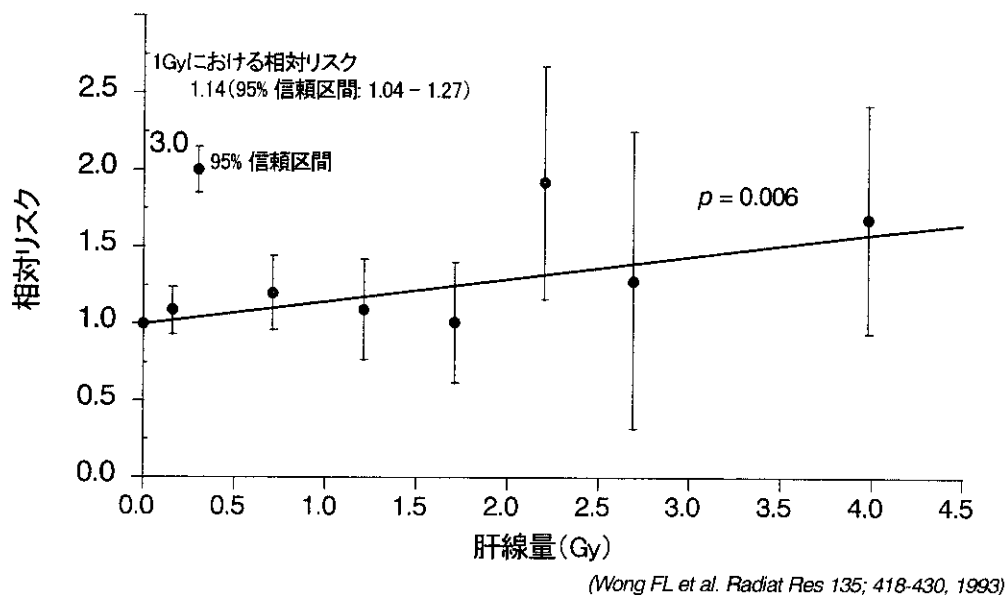


図2. 慢性肝疾患及び肝硬変の線量反応関係
(1958 - 86, 成人健康調査)

4. 肝炎ウイルス

1) B型肝炎ウイルス抗原・抗体陽性率

わが国においては、肝細胞がんの約70-80%がC型肝炎ウイルス（HCV）、約20%がB型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染に起因する慢性肝障害の終末像であると言われている。原爆被爆者におけるHBV感染については、1969-70年、1973-75年、1979-81年の3回にわたって成人健康調査受診者を対象にした調査が行われている⁹⁻¹¹⁾。これらの調査の結果では、高線量被曝者にHBs抗原陽性率は高いが、HBs抗体の陽性率と放射線線量との関係は認められないという同じ結果が得られた。被曝線量1Gy以上群の0Gy群に対するHBs抗原の相対陽性率はいずれの調査でも1.7~1.8であった（表1）。

表1. AHS対象者におけるB型肝炎感染
—過去の調査—

調査期間	対象者数	検査	相対有病率 (≥ 1 Gy)
1969 - 70	5561	HBs抗原	1.7
1973 - 75	2566	HBs抗原	1.7
		抗HBs抗体	1.03
1979 - 81	6548	HBs抗原	1.8

2) C型肝炎ウイルス抗体

(1) 陽性率

HCV感染と原爆放射線被曝との関係については、1993年から1995年までに広島、長崎の成人健康調査受診者6,121人（男2,112人、女4,009人、年齢47歳以上、平均年齢65歳）（広島3,752人、長崎2,369人）について、血清HCV抗体検査、および輸血歴、飲酒歴、鍼治療歴、家族歴などのインタビュー調査を行った¹²⁾。

血清HCV抗体測定は、受身凝集反応を利用したキット（アボットHCV-PHA第二世代、ダイナボット、東京）を使った。血清を希釈し 2^5 希釈で凝集が見られたら陽性とし、 2^{12} 以上を高力価とした。

男性のHCV抗体陽性率は9.4%、女性は8.6%、広島の陽性率は10.0%、長崎は7.2%であった。年齢による陽性率は広島、長崎、男女で違ったパターンを示した。広島の女性では、HCV抗体陽性率は年齢とともに増加したが、男性では65歳くらいまでは年齢とともに増加したが、それ以降は平坦になった。長崎では、男性では65歳まで陽性率は、年齢とともに増加したがそれ以降は低下した。長崎の女性は全体的に低率で、年齢による変化は見られなかった。鍼治療歴とHCV抗体陽性率は関係がなかったが、輸血を受けたことのある人はそうでない人の2.5倍HCV抗体陽性率が高かった。肝疾患の家族歴のある人の陽性率はない人の1.2倍であった。本人が肝疾患を持つと答えた人の陽性率は、そうでない人の3.4倍であった。

原爆放射線被曝線量別のHCV抗体陽性率は、0Gy群で9.8%、0-0.999Gy群で8.2%、1-1.999Gy群で9.6%、2Gy以上群で7.3%であった。年齢、性、都市、輸血歴、肝疾患家族歴、飲酒歴を訂正して、原爆放射線被曝線量とHCV陽性率との関係を検討したが、統計学的に有意な関係は認められなかった。日本赤十字病院の報告によると、男女ともHCV抗体力価 2^{12} 以上は、ほぼ100%キャリアと考えられるが、 2^5 - 2^{11} では男性の42%、女性の19%がHCVキャリアにすぎないと報告さ

れている¹³⁾。そこで、抗体価を 2^5 - 2^{11} と 2^{12} 以上に分けて検討したが、放射線被曝線量との関係は認められなかった。しかし、被曝群(0.001Gy以上)と非被曝群(0Gy)に分けて陽性率を比較すると、全体の陽性率および高力価(2^{12} 以上)陽性率ともに、被曝群は非被曝群に比べ統計学的に有意に低く相対有病率は0.83であった。この傾向は広島、長崎ともに認められた(表2)。

表2. HCV抗体の相対陽性率
年齢、性、都市、飲酒歴、輸血歴、肝疾患家族歴調整

因子	相対有病率	95% 信頼区間
放射線線量 0 Gy	1	
>0 Gy	0.84	0.72, 0.97 ($p = 0.013$)
不明	0.85	0.67, 1.08 ($p = 0.15$)

(2) C型肝炎ウイルス抗体陽性率と慢性肝炎有病率

HCV感染するとそのほとんどが慢性肝炎に進行すると報告されているが、検診などにおいて、肝機能異常が認められないHCV抗体陽性者がいることが知られている。そこで、放射線被曝が、HCV感染後の慢性肝炎への進行を促進するか否かを検討す

るために、HCV抗体陽性者における慢性肝炎有病率と線量との関係を調べた。

HCV抗体陽性者の慢性肝炎の有病率は、HCV抗体陰性者の13.2倍であった(95% 信頼区間(CI) 9.26 - 17.22, $p < 0.001$)。HCV抗体陽性者、陰性者の両群ともに慢性肝炎の有病率は、被曝線量が高いほど高率であった。HCV抗体陽性者における慢性肝炎の1Gy当たりの相対リスクは3.04(95%CI -1.05 - 9.02)、陰性者のそれは0.16(95% CI -0.05 - 0.46)で、HCV陽性者の慢性肝炎有病率の線量・反応関係の傾きは、陰性者は約20倍であった(図3)。しかし、この2つの傾きには統計学的には有意差は認められなかった($p = 0.097$)。この結果は放射線被曝によって、HCV感染者では慢性肝炎に進行しやすい可能性を示唆するものではあるが、統計学的には有意な関係を証明することはできなかった。

放射線被曝線量にともない慢性肝炎、肝硬変、肝がんが増加する原因探求に関するさらなる研究が必要である。

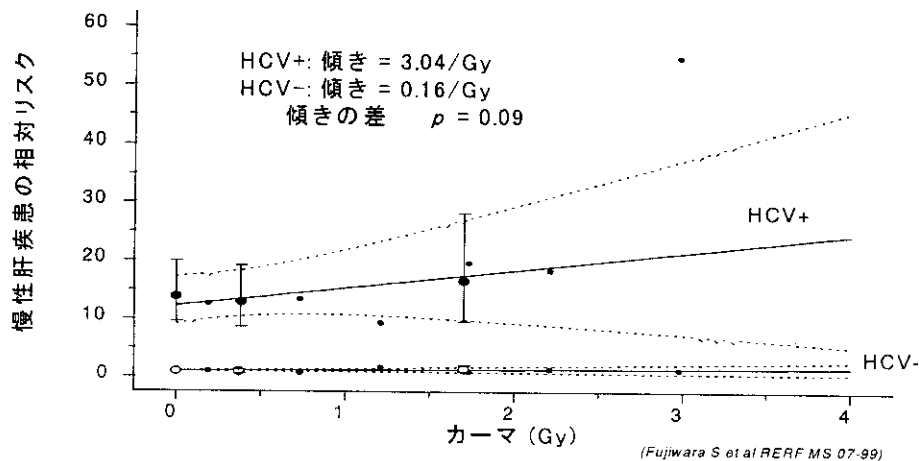


図3. HCV抗体有無別の慢性肝炎・肝硬変の相対リスク
(1993-95, 成人健康調査)

参考文献

- 1) Preston DL, Kato H et al: Studies of the mortality of A-bomb survivors.8. Cancer mortality, 1950-1982, *Radiat Res* 111:151-178, 1987.
- 2) Shimizu Y, Kato H et al: Studies of the mortality of A-bomb survivors. Report 9. Mortality, 1950-1985: Part 1. *Radiat Res* 118:502-524, 1989.
- 3) Thompson DE, Mabuchi K et al: Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137:S17-67, 1994.
- 4) Pierce DA, Shimizu Y et al: Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Part 1 Cancer 1950-1990. *Radiat Res* 146:1-27,1996.
- 5) Cologne JB, Tokuoka S et al: Effects of radiation on incidence of primary liver cancer among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 152:364-373, 1999.
- 6) Iwamoto S, Mizuno T et al: Frequency of p53 mutations in hepatocellular carcinomas from atomic bomb survivors. *J National Cancer Institute*. 90:1167-1168, 1998.
- 7) Shimizu Y, Pierce DA et al: Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12. Mortality, 1950-1990. *Radiat Res* 152:374-389, 1999.
- 8) Wong FL, Yamada M et al: Non-cancer disease incidence in the atomic bomb survivors: 1958-1986. *Radiat Res* 135:418-430, 1993.
- 9) Belsky JL, King RA et al: Hepatitis-associated antigen and antibody in atomic-bomb survivors and non-exposed control subjects. *Arch. Environ. Health* 25, 420-425,1972.
- 10) Kato H, Mayumi M et al: The relationship of hepatitis B surface antigen and antibody to atomic bomb radiation in the Adult Health Study sample, 1975-77. *Am J Epidemiol* 117:610-620,1983.
- 11) Neriishi K, Akiba S et al: Prevalence of hepatitis B surface antigen, hepatitis Be antigen and antibody, and antigen subtypes in atomic bomb survivors. *Radiat Res* 144:215-221,1995.
- 12) Fujiwara S, Kusumi S et al: Prevalence of Anti-Hepatitis C Virus Antibody and Chronic Liver Disease among Atomic-Bomb Survivors. (RERF MS 07-99, Submitted to *Radiat Res*)
- 13) Japanese Red Cross Hepatitis Research Group: The predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viremia. *Vox Sang* 65:199-203,1993.

眼科疾患最近の知見

研究協力者 鍊石和男（放射線影響研究所臨床研究部内科長）

はじめに

調枝らの原爆被爆者に対する眼科調査から 20 年以上が経過した^(1,2)。前回の調査では原爆被爆者の後囊下部の軸混濁や多色性変化などの水晶体所見に線量との関連が認められた。この 10 年間の重要な知見としては、この眼科調査の所見についての放射線線量再評価に伴い DS86 新線量を用いた有病率、閾値モデルの再解析である。また、被ばく後急性期の脱毛と放射線白内障との関連についての研究がある。さらに原爆被爆者以外の最近の知見に基づき、被爆者を対象とした新規計画中の研究を紹介する。

1. DS86 による再解析

a. 調枝らの研究の再解析

大竹らは広島・長崎原爆被爆生存者の 1978-80 年の眼科検査について、年齢に関連する眼科的所見と電離放射線との関係を DS86 眼の臓器線量に基づいて再解析した^(3,4)。具体的には、最近の改定線量情報 (DS86) に基づいた放射線被曝と年齢が加算の効果であるか、相乗的效果であるか、または相反的效果であるかを決定することを目的として原爆被爆生存者に明確に放射線誘発効果が認められた水晶体軸性混濁と水晶体後囊下変化に限って解析した。

水晶体軸性混濁データに適合する最適モデルは、線形線量反応及び線形年齢関連回帰係数の両方に有意な正の影響を示したが、線量と年齢との間には有意な負の相互作用を認めた。この負の相互作用は、放射線被曝線量に関連した相対的リスクが年齢の増加に伴って減少するという相反効果を意味する。診察時年齢 40 歳、50 歳、60 歳と 70 歳の人の対数

相対リスクの大きさは、診察時 80 歳の人のリスクと比べて、それぞれ 8.2、6.4、4.6 及び 2.8 倍高い。診察時 40 歳での軸性混濁の相対的リスクは、1シーベルト当たり 1.5、2Sv 当たり 2.3、3Sv 当たり 3.4 および 5Sv 当たり 7.8 であったが、診察時 80 歳の相対的リスクはそれぞれ 1.0、1.1、1.2 及び 1.3 であった。この現象は、若年齢者の水晶体が高齢者の水晶体よりも放射線感受性が高いことを示唆する。一方、後囊下変化の最適関係は、線形-2 次線量反応効果と線形年齢関連効果を示した。放射線量の 2 乗値の 2 次推定値は、負の傾向をもって高い有意な影響を示したが、2 次推定値が極めて小さいために妥当な線量域内ではほとんど値に寄与しない。以上のデータは、後囊下変化の誘発について加齢と放射線量の間に加算的關係が存在することを示唆し、また、放射線誘発加齢効果の明確な証拠はないことを示す。放射線関連相対リスクは 1Sv 当たり 1.1、2Sv 当たり 3.0、3Sv 当たり 5.1 および 5Sv 当た

り 14.3 のように対数線形で増加する。

加齢と共に増加する視力及び調節力の低下が被爆者と対照者の両方に同じように起こっており、年齢に関連する視力低下は調節力低下よりも大きかった。

b. Miller らの研究の再解析

大竹、Schull らは DS86 線量推定値が得られている広島原爆被爆者の 2,249 例中、1949 年から 1964 年の間に認められた白内障（水晶体後囊下混濁）発現と電離放射線被曝の定量的関係を再検討した⁽⁵⁾。二つの閾値が存在する場合と存在しない場合の幾つかの異なる線量反応関係のうち、二項オッズ回帰モデルに基づいた最良のモデルは 2 種類の放射線に対して異なる閾値を仮定した線形-二次線量反応関係である。このモデルに基づいた中性子線およびガンマ線の回帰係数 199Gy（90%信頼区間：28 と 473Gy）および 5.14Gy（95%信頼区間：1.38 と 14.77Gy）は、過去の報告よりも中性子線量に対しては示唆的に高く、ガンマ線量に対しては有意に高かった。更に二つの推定閾値はゼロから有意に異なっていた。これらの推定閾値は、中性子線に対しては 0.06Gy で、95%下限と上限推定値はそれぞれ 0.03 と 0.10Gy であり、ガンマ線に対しては 1.08Gy で、95%下限と上限推定値は、それぞれ 0.51 と 1.45Gy であった。中性子 RBE を 18 と仮定した DS86 眼の臓器線量当量を用いた場合の放射線誘発白内障における安全領域の閾値は、1.75Sv で、その 95%下限と上限推定値は 1.31 と 2.21Sv と推定される。RBE 値は二つの閾値、すなわちガンマ線に対する 1.08Gy と中性子線に対する 0.06Gy の比によって求められる。

2. 急性期脱毛との関係の研究

a. 直線モデルによる解析

鍊石らは放射線急性症状として脱毛のあった人の方が同じ放射線を受けながら脱毛のなかった人よりも放射線感受性が高いかもしれないという観点から原爆白内障の有病率について脱毛群と非脱毛群の間の比較した解析を行い、脱毛群の有病率が非脱毛群に比べ 2.4 倍高いことを報告した⁽⁶⁾。しかし放射線感受性のためだけではなく放射線の推定線量が誤っているために生じた可能性があり、解析の結果 45%の線量誤差を見込むことによってこれらの差は消失することが計算された。同様な解析は白血病⁽⁷⁾、染色体異常⁽⁸⁾においても行われており同じような結論が出されており、脱毛群と非脱毛群のこれら指標の差が線量推定誤差によるものなのか放射線感受性によるものなのか今後の研究が待たれる。

b. 閾値モデルによる解析

大竹、鍊石らは脱毛の程度と DS86 被曝線量が把握されている原爆被爆者 1,742 人につて、1963-1964 年に確認された白内障の発現率と放射線被曝線量との関係を再検討した報告である。対象被爆者 1,742 人中、67 人に白内障が見られた。一つは脱毛群に対して、他の一つは非脱毛群に対する二つの閾値を含む相対リスクモデルに二項オッズ回帰を用いて、中性子の生物学的効果比を一定値の 10 と仮定したデータに当てはめた。これらのモデルのうち、二つの閾値を含む線形-線形（L-L）線量反応関係が最良の適合度を示した。脱毛群と非脱毛群に対して DS86 による眼の臓器線量に基づいた L-L 線量反応関係閾値モデルで、脱毛群の回帰の勾配の推定値の大きさ

は非脱毛群よりも1.6-2.0倍大きかった。しかし、二つの勾配の推定値間には統計学的な差は認められなかった。脱毛群の0.86シーベルト(Sv)の推定閾値と非脱毛群の1.54Svの推定閾値間には統計学的な有意差はなかった。二つの閾値を含むL-L相対リスクモデルに35%誤差線量を仮定したデータを当てはめた場合、または、DS86推定線量で最も信頼できると考えられている爆心地から2,500m以内の日本家屋での被爆者である1,105人のデータに制限した場合、その結果は、補正しないDS86の眼の臓器線量を用いた対象者の結果とほとんど同じであった。

3. 新規計画中的研究

前回の調査では原爆被爆者の後嚢下部の軸混濁や多色性変化などの水晶体所見に線量との関連が認められたが、周辺部混濁には線量との関連は認められなかった^(1,2)。Millerらは高線量被爆者における放射線関連病変は10年間ほとんど進行していないことを認めた^(1,2)。また、1966年長崎の対象者97名の未発表資料で60%は不変、30%は改善、7%が進行していたのみであった。

Wildeらは血管腫に対し放射線照射(1-8 Gy)を幼児期に受けた患者の照射を受けなかった側の眼に(最小で0.1Gy)、照射後30-45年後、嚢下部の軸混濁の水晶体変化があることを認めた⁽¹⁰⁾。Brownは放射線が起因した水晶体上皮細胞障害がかなりの年数を経て顕在化する可能性を指摘した⁽¹¹⁾。もしそうであれば被爆時年齢が10歳以下の原爆被爆者にはこの遅発性後嚢下部軸混濁の存在の可能性があり、新規計画中的研究では新発生例を加えてリスク推定を行ない、数十年の間における放射線白内障の自然歴

を調べる予定である⁽¹²⁾。

また、重度の周辺部混濁は一般集団では52-64歳で5%、65-74歳で18%、75-84歳で46%程度、軽度の混濁はそれぞれ41%、73%、91%出現し、いわゆる老人性白内障といわれているものである^(13,14)。調枝らの眼科調査で成人健康調査対象者の周辺部混濁と線量との間には関連が認められていないが、動物実験、たとえば猿(X線、陽子、電子)、ウサギ(⁶⁰Co-γ光子)、ラット(陽子)では正常動物より早期に周辺部混濁が現れることが報告されている^(15,16)。前回の調査で調枝らは被爆者がこの型の混濁の好発年齢に達した時にこの出現に対する研究を行なうことの重要性を強調している⁽²⁾。成人健康調査第7報では被爆者の白内障の発生率の増加は認めていないが⁽¹⁷⁾、定期検診では細隙灯など眼科専門的検査ではなく一般内科診察用の検眼鏡を使用しており、感度の限界のため偽陰性の結果となっている可能性がある。Brownはこの周辺部混濁が放射線により通常の年齢よりも早期に顕在化する可能性を指摘した⁽¹¹⁾。

Hallらは最近1 Gy水晶体線量を被ばくした子供が後嚢下部軸混濁の50%のリスクの増加(odds ratio 1.50; 95% confidence interval 1.10-2.05)と周辺部混濁の35%のリスク増加(odds ratio 1.35; 95% confidence interval 1.07-1.69)を報告した⁽¹⁸⁾。計画中的の新しい研究では被爆時年齢が10歳以下の原爆被爆者を対象にこの型の混濁と線量との相関を調査する予定である。

疫学的調査で大きな問題となるのは所見の観察者間の差異であった。水晶体混濁分類システムII(LOCS II)は核(混濁透過、色彩)、皮質(5段階)、嚢下

白内障（４段階）を等級評価し、良好な観察者間再現性と観察者内再現性が報告されている⁽¹⁹⁾。今後の研究にはこのようなシステムにより定量的水晶体変化を調査する必要がある。また、水晶体写真はデジタル化しコンピューターに保存し将来の比較検討に用いることも考慮すべきである。最近簡便な摘出手術が可能になっており、被爆者白内障の疫学的評価には時間的余裕がない。

最近の疫学調査により白内障の危険因子として多くのものが明らかになっている。例えば糖尿病、心臓血管疾患、肥満⁽²⁰⁻²²⁾、薬剤投与（ステロイド）⁽²³⁾、紫外線⁽²⁴⁻²⁶⁾、炎症⁽²⁷⁾、喫煙⁽²⁸⁾、及び栄養⁽²⁹⁻³⁴⁾などである。これらの因子を交絡因子として調整しより精密なリスク推定を行う必要がある。

今後の研究では原爆被爆者における遅発性後囊下部軸混濁と多色性変化および早発性周辺部混濁を定量的に調査し、種々の交絡因子を調整し精密にリスク評価を行い、放射線白内障の正確な量反応関係の解析が期待される。また、原爆白内障はデジタル化し永久保存することが望まれる。

参考文献

1. Miller RJ, Fujino T, Nefzger MD: Lens findings in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki 1963-64. Am J Epidemiol 89: 129-138, 1969
2. Choshi K, Takaku I, Mishima H, Takase T, Neriishi S, Finch SC, Otake M: Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in the Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. Radiat Res 96: 560-579, 1983
3. Otake M, Schull WJ, Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. Radiat Res 1990 Jan;121(1):3-13
4. Otake M, Finch SC, Choshi K, Takaku I, Mishima H, Takase T, Radiation-related ophthalmological changes and aging among Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors: a reanalysis. Radiat Res 1992 Sep;131(3):315-24
5. Otake M, Schull WJ, A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Radiation cataract. J Radiat Res (Tokyo) 1991 Mar;32 Suppl:283-93
6. Neriishi K, Wong FL, Nakashima E, Otake M, Kodama K, Choshi K, Relationship between cataracts and epilation in atomic bomb survivors. Radiat Res 1995 Oct;144(1):107-13.
7. Neriishi K, Stram DO, Vaeth M, Mizuno S, Akiba S, The observed relationship between the occurrence of acute radiation effects and leukemia mortality among A-bomb survivors. Radiat Res 1991 Feb;125(2):206-13
8. Spoto R, Stram DO, Awa AA, An